



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**WEVERTON DOUGLAS RODRIGUES DE SOUSA**

**PAPEL APOPTÓTICO *in vitro* DE PROBIÓTICOS EM BIOMARCADORES DE  
CÂNCER DE MAMA: Uma Revisão Integrativa**

**FORTALEZA  
2021**

WEVERTON DOUGLAS RODRIGUES DE SOUSA

PAPEL APOPTÓTICO *in vitro* DE PROBIÓTICOS EM BIOMARCADORES DE CÂNCER  
DE MAMA: Uma Revisão Integrativa

Artigo de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.<sup>a</sup> Me. Roberta Freitas Celedonio.

FORTALEZA  
2021

PAPEL APOPTÓTICO *in vitro* DE PROBIÓTICOS EM BIOMARCADORES DE CÂNCER  
DE MAMA: Uma Revisão Integrativa

Artigo de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.<sup>a</sup> Me. Roberta Freitas Celedonio.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Roberta Freitas Celedonio  
Orientadora – Centro Universitário FAMETRO

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel Teixeira Terceiro Paim  
Membro – Centro Universitário FAMETRO

---

Prof.<sup>a</sup> M.<sup>a</sup> Natália Cavalcante Carvalho Campos  
Membro – Centro Universitário FAMETRO

# PAPEL APOPTÓTICO *in vitro* DE PROBIÓTICOS EM BIOMARCADORES DE CÂNCER DE MAMA: Uma Revisão Integrativa

Weverton Douglas Rodrigues de Sousa<sup>1</sup>

Roberta Freitas Celedonio<sup>2</sup>

## RESUMO

A carcinogênese engloba alguns fatores, incluindo alterações gênicas, que acarretam mutações e proliferação de células cancerígenas, além disso, fatores ambientais, como estilo de vida, tabagismo, etilismo, sedentarismo e maus hábitos alimentares podem contribuir como fatores de risco do câncer. Em mulheres, o câncer de mama é o mais prevalente, acometendo cerca de 24,5 % de novos casos em nível mundial e mais de 600 mil mortes em 2020, tornando-o uma das principais causas de óbito entre as mulheres. Diante a alta mortalidade, são necessárias terapias químicas, de radiação e cirúrgicas com o objetivo de tratar o câncer, ainda assim, não existem soluções definitivas para o tratamento. Microorganismos vivos, sendo eles os probióticos, são estudados como possíveis terapias emergentes com o intuito de auxiliar no tratamento do câncer, a fim de evitar o uso de procedimentos invasivos e com efeitos colaterais, melhorando a qualidade do tratamento ofertado. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi investigar na literatura internacional, publicações sobre as evidências científicas a respeito do papel dos probióticos no tratamento de pacientes com câncer de mama. O estudo se trata de uma revisão de literatura integrativa realizada de agosto a setembro de 2021 com pesquisas por meio das bases de dados: *Embase, Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science e LILACS*, sem recorte temporal e tendo como idioma a língua inglesa ou portuguesa. Após buscas, estudos foram incluídos nesta revisão. Todos os estudos são experimentais em modelos de carcinomas mamários com a utilização de bactérias ácido láticas, entre elas, das famílias bifidobactérias e lactobacilos, os quais buscaram avaliar a capacidade citotóxica e apoptótica de diferentes cepas. As cepas probióticas analisadas nesta revisão desempenharam papel importante na regulação do câncer de mama em modelos experimentais, inibindo a proliferação celular e a viabilidade tumoral.

**Palavras-chave:** Câncer de Mama. Probióticos. Dietoterapia.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

<sup>2</sup> Nutricionista, Docente do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

# **USE OF PROBIOTICS AS A POTENTIAL ADJUVANT IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER: Integrative Review**

**Weverton Douglas Rodrigues de Sousa<sup>1</sup>**

**Roberta Freitas Celedonio<sup>2</sup>**

## **ABSTRACT**

Carcinogenesis encompasses some factors, including genetic alterations, which lead to mutations and proliferation of cancer cells, in addition, environmental factors such as lifestyle, smoking, alcohol consumption, sedentary lifestyle and poor eating habits may contribute as risk factors for cancer. In women, breast cancer is the most prevalent, affecting about 24.5% of new cases worldwide and more than 600 thousand deaths in 2020, making it one of the main causes of death among women. In view of the high mortality, chemical, radiation and surgical therapies are needed in order to treat cancer, yet there are no definitive solutions for the treatment. Living microorganisms, such as probiotics, are studied as possible emerging therapies in order to assist in the treatment of cancer, in order to avoid the use of invasive procedures with side effects, improving the quality of the treatment offered. Given the above, the aim of this study was to investigate publications in the international literature on scientific evidence regarding the role of probiotics in the treatment of patients with breast cancer. The study is an integrative literature review carried out from August to September 2021 with searches through the following databases: Embase, Medline/Pubmed, Scopus, Web of Science and LILACS, without a time frame and using English as the language or Portuguese. After searches, studies were included in this review. All studies are experimental in breast carcinoma models using lactic acid bacteria, including the bifidobacteria and lactobacilli families, which sought to assess the cytotoxic and apoptotic capacity of different strains. The probiotic strains analyzed in this review played an important role in breast cancer regulation in experimental models, inhibiting cell proliferation and tumor viability.

**Keywords:** Breast Cancer. Probiotics. Diet therapy.

---

<sup>1</sup> Discente do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

<sup>2</sup> Nutricionista, Docente do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

## 1 INTRODUÇÃO

Alguns fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, como modificações no ácido desoxirribonucleico (DNA), são herdados dos pais e podem contribuir para o risco aumentado do seu desenvolvimento. O gene é uma sequência específica do DNA, cada gene carrega instruções de operação, como a produção de uma determinada proteína responsável por desempenhar uma função no corpo, o crescimento de células, sua divisão e morte. A alteração desses genes pode ocasionar a perda do controle dessas células fazendo com que se multipliquem e cresçam sem controle, entretanto a maior parte das mutações no DNA ligadas diretamente ao câncer de mama são adquiridas (NIEDERHUBER *et al.*, 2020).

Conforme a idade avança, as chances de se desenvolver câncer se intensificam, devido a um acúmulo de riscos que favorecem o progresso desta doença. Essa intensificação, em conjunto com o processo deficiente de reparação das células, bem como o estilo de vida, o tabagismo, o consumo de bebidas alcoólicas, o sedentarismo e principalmente hábitos alimentares não saudáveis, que somados a agentes externos como os agentes cancerígenos físicos, químicos e biológicos promove a transformação de células normais em células cancerígenas. Todos esses elementos somados durante a vida são fatores de risco para se desenvolver câncer (WHO, 2021).

O câncer de mama é considerado o mais frequente em mulheres de todo o mundo, conforme os dados disponíveis no *Global Cancer Observatory* (GCO), plataforma estatística vinculada à *International Agency for Research on Cancer* que apresenta a incidência, a mortalidade e a prevalência do câncer em 185 países, conforme sexo e faixa etária. Somente no ano de 2020 a estimativa mundial do número de casos foi de 9.227.419, desse total 2.261.419 eram referentes ao câncer de mama, representando um total de 24,5% dos novos casos de câncer em mulheres, fazendo com que ele se torne a maior causa de morte entre as mulheres, com uma estimativa de 684.996 óbitos no ano de 2020 (WHO, 2020).

Estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam, somente no Brasil, um total de 625 mil novos casos ao ano para o período referente ao triênio de 2020-2022. Desse total 66.280 novos casos serão de câncer de mama, correspondendo a risco estimado de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama figura como o tipo de câncer com maior incidência em mulheres, desse modo ocupando o primeiro lugar em todas as regiões brasileiras. Somente no estado do Ceará, no ano de 2020 esse número foi estimado em 2.510 novos casos (INCA, 2020).

Embora o câncer de mama seja uma doença global, de grande incidência e com alto índice de mortalidade, ainda não existem soluções definitivas de tratamentos sendo necessário,

em alguns casos, recorrer à combinação de radioterapia, terapia sistêmica e cirurgia. Neste sentido, é importante que alternativas de cuidados ao câncer de mama sejam estudadas a fim de apontar possibilidades ainda não exploradas. Uma das alternativas emergentes é o uso de probióticos como uma opção para a assistência ao tratamento de pessoas com câncer de mama (MENDOZA, 2019; RANJBAR *et al.*, 2019).

Comumente utilizados como agentes terapêuticos, auxiliando na absorção da lactose devido a diminuição da lactase em pacientes idosos, bem como no tratamento ou prevenção de diarreia em bebês e crianças, e também em pacientes diarreicos associado ao uso de medicamentos que agredem diretamente a microbiota intestinal, favorecendo o desequilíbrio a microbiota (KHAN *et al.*, 2013). Os probióticos são microrganismos vivos que possuem efeitos imunomoduladores no trato gastrointestinal e quando administrados em quantidades ideais, podem proporcionar efeitos que apresentam benefícios à saúde de quem o consome como a produção de citocinas capazes de combater possíveis potenciais patógenos. O desequilíbrio desses microrganismos no trato gastrointestinal impacta também no equilíbrio do sistema imunológico, contribuindo para o surgimento de várias doenças como distúrbios metabólicos, doenças autoimunes e inflamatórias, assim como o câncer (MENDOZA, 2019; WILLEY, 2020).

Diante das questões de tratamento para o câncer, por meio de procedimentos invasivos ou a utilização de medicamentos que comprometem a microbiota do trato gastrointestinal, que é um fator de extrema importância nesse processo tão delicado, os probióticos se mostram como uma possibilidade de tratamento ou complemento ao tratamento utilizado em pacientes com câncer de mama. Nesse contexto é importante observar que estudar as evidências sobre o assunto pode trazer novas abordagens e questões sobre o tema. Tendo em vista isso, o presente estudo tem como objetivo investigar na literatura internacional, estudos sobre quais as evidências científicas a respeito do papel dos probióticos no tratamento de pacientes com câncer de mama.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa realizada entre os meses de agosto e novembro de 2021, que foi elaborada seguindo de forma rigorosa, as etapas apresentadas por Whittmore e Knaf (2005). Para a elaboração do estudo as seguintes etapas foram fundamentais, como o reconhecimento do problema a qual se vai pesquisar; a forma como os dados serão coletados; a avaliação dos mesmos; a sua análise, de forma a comparar as informações contidas nos artigos

que foram selecionados; a síntese e a construção dos resultados, de forma a colaborar com a literatura acadêmica (SHAMROVA; CUMMINGS, 2017).

Para a construção da pergunta de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO, considerando pacientes com câncer de mama como população em foco (P), o papel dos probióticos como fenômeno de interesse (I) e, por fim, o tratamento sendo o contexto (Co). A partir disso, resultou na seguinte questão norteadora: “Quais as evidências científicas na literatura sobre o papel dos probióticos no tratamento de pacientes com câncer de mama?” (AROMATARIS; MUNN, 2014).

O processo de busca e seleção dos artigos foi realizado nas seguintes bases de dados: Embase, Medline/PubMed (*Medical Literature and Retrieval System onLine*), Scopus (Elsevier), *Web of Science* e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Para a realização da busca, foi desenvolvida uma estratégia de busca utilizando o modelo ECUS, proposto por Araújo (2020).

A fim de obter uma estratégia sensível, ampla e que funcionasse em todas as bases de dados escolhidas, fazendo-se a combinação dos vocabulários controlados MESH, Emtree e DeCS em conjunto com a linguagem natural, que é caracterizada por palavras identificadas no título ou no resumo do artigo. A busca foi adaptada conforme a base de dados utilizada, conforme suas especificações. Também se utilizou operadores *booleanos* como “AND” e “OR” para que a busca fosse mais sensível possível. Esse processo pode ser observado conforme o Quadro 1.

**Quadro 1-** Modelo ECUS - PICO. Fortaleza, CE, 2021.

<b>PROBLEMA</b>	Quais as evidências científicas na literatura a respeito do papel dos probióticos no tratamento de pacientes com câncer de mama?		
	<b>P</b>	<b>I</b>	<b>Co</b>
<b>EXTENSÃO</b>	Pacientes com câncer de mama	Papel dos probióticos	Tratamento
<b>CONVERSÃO</b>	<i>Breast câncer, Breast Neoplasms / Breast Tumor</i>	<i>Probiotic Agent</i>	<i>Therapy, Cancer Therapy</i>
<b>COMBINAÇÃO</b>	<i>breast cancer; breast gland cancer; breast gland neoplasm; mamma cancer; mammary cancer; mammary gland cancer; breast neoplasms; breast neoplasm; malignant neoplasm of breast; cancer of breast; cancer of the breast; human mammary carcinomas; human mammary carcinoma; human mammary neoplasm; human mammary neoplasms; breast</i>	<i>probiotic agent; probiotics; probiotic</i>	<i>therapy; combination therapy; disease therapy; disease treatment; diseases treatment; disorder treatment; disorders treatment; illness treatment; medical therapy; medical treatment; multiple therapy; polytherapy; somatherapy; therapeutic action;</i>

	<p><i>carcinoma; breast carcinoma; breast tumor; breast gland tumor; breast gland tumour; breast neoplasms; breast tumour; female breast neoplasm; female breast tumor; female breast tumour; male breast neoplasms; mamma tumor; mamma tumour; mammary gland tumor; mammary gland tumour; mammary neoplasms; mammary tumor; mammary tumor cell; mammary tumour; mammary tumour cell</i></p>		<p><i>therapeutic efficacy; therapeutic trial; therapeutic trials; therapeutics; treatment effectiveness; treatment efficacy; treatment cancer therapy; cancer cure; cancer healing; cancer remedy; cancer treatment; oncological treatment; tumor therapy; tumour therapy</i></p>
<p><b>CONSTRUÇÃO</b></p>	<p><i>("breast cancer" OR "breast gland cancer" OR "breast gland neoplasm" OR "mamma cancer" OR "mammary cancer" OR "mammary gland cancer" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "malignant neoplasm of breast" OR "cancer of breast" OR "cancer of the breast" OR "human mammary carcinomas" OR "human mammary carcinoma" OR "human mammary neoplasm" OR "human mammary neoplasms" OR "breast carcinoma" OR "breast carcinoma" OR "breast tumor" OR "breast gland tumor" OR "breast gland tumour" OR "breast neoplasms" OR "breast tumour" OR "female breast neoplasm" OR "female breast tumor" OR "female breast tumour" OR "male breast neoplasms" OR "mamma tumor" OR "mamma tumour" OR "mammary gland tumor" OR "mammary gland tumour" OR "mammary neoplasms" OR "mammary tumor" OR "mammary tumor cell" OR "mammary tumour" OR "mammary tumour cell")</i></p>	<p><i>("probiotic agent" OR probiotics OR probiotic)</i></p>	<p><i>(therapy OR "combination therapy" OR "disease therapy" OR "disease treatment" OR "diseases treatment" OR "disorder treatment" OR "disorders treatment" OR "illness treatment" OR "medical therapy" OR "medical treatment" OR "multiple therapy" OR polytherapy OR somatherapy OR "therapeutic action" OR "therapeutic efficacy" OR "therapeutic trial" OR "therapeutic trials" OR therapeutics OR "treatment effectiveness" OR "treatment efficacy" OR treatment OR "cancer therapy" OR "cancer cure" OR "cancer healing" OR "cancer remedy" OR "cancer treatment" OR "oncological treatment" OR "tumor therapy" OR "tumour therapy")</i></p>

<b>USO</b>	<p> <i>("breast cancer" OR "breast gland cancer" OR "breast gland neoplasm" OR "mamma cancer" OR "mammary cancer" OR "mammary gland cancer" OR "breast neoplasms" OR "breast neoplasm" OR "malignant neoplasm of breast" OR "cancer of breast" OR "cancer of the breast" OR "human mammary carcinomas" OR "human mammary carcinoma" OR "human mammary neoplasm" OR "human mammary neoplasms" OR "breast carcinoma" OR "breast carcinoma" OR "breast tumor" OR "breast gland tumor" OR "breast gland tumour" OR "breast neoplasms" OR "breast tumour" OR "female breast neoplasm" OR "female breast tumor" OR "female breast tumour" OR "male breast neoplasms" OR "mamma tumor" OR "mamma tumour" OR "mammary gland tumor" OR "mammary gland tumour" OR "mammary neoplasms" OR "mammary tumor" OR "mammary tumor cell" OR "mammary tumour" OR "mammary tumour cell") AND ("probiotic agent" OR probiotics OR probiotic) AND (therapy OR "combination therapy" OR "disease therapy" OR "disease treatment" OR "diseases treatment" OR "disorder treatment" OR "disorders treatment" OR "illness treatment" OR "medical therapy" OR "medical treatment" OR "multiple therapy" OR polytherapy OR somatotherapy OR "therapeutic action" OR "therapeutic efficacy" OR "therapeutic trial" OR "therapeutic trials" OR therapeutics OR "treatment effectiveness" OR "treatment efficacy" OR treatment OR "cancer therapy" OR "cancer cure" OR "cancer healing" OR "cancer remedy" OR "cancer treatment" OR "oncological treatment" OR "tumor therapy" OR "tumour therapy")</i> </p>
------------	--

**Fonte:** Adaptado de Araújo (2020).

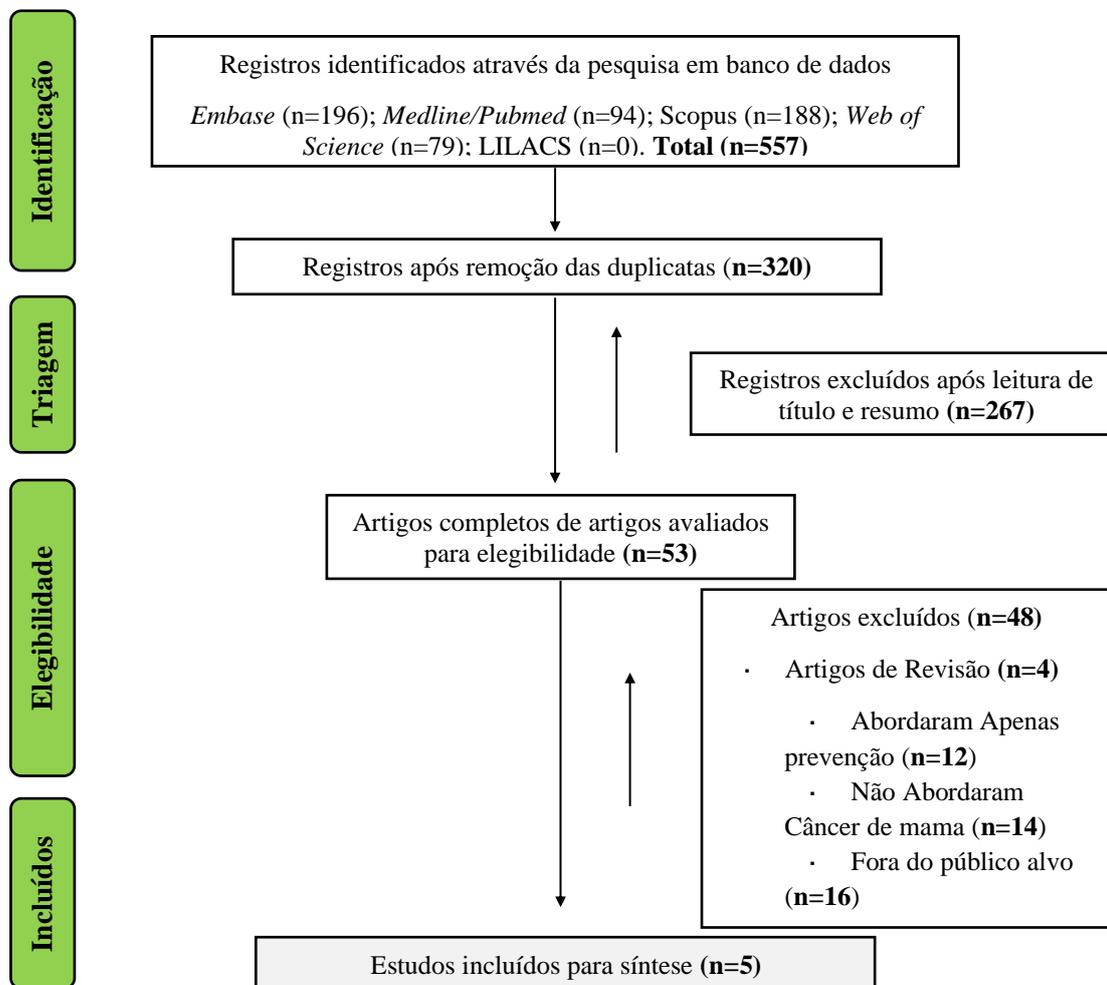
Esse processo de combinação possibilita que mesmo em base de dados que não utilizam vocabulários controlados, como o caso da Web of Science, ou que utilizem múltiplos vocabulários de forma combinada, como a Scopus, exista uma consistência no processo de busca e resultados mais eficazes do ponto de vista da recuperação da informação. Considerando que a LILACS é uma base de dados regional e sua indexação tende a ser executada preferencialmente em língua portuguesa e espanhola, uma estratégia de busca alternativa foi desenvolvida para essa base, mas não retornando nenhum resultado com a temática.

Como critério inicial de inclusão, somente estudos primários (Estudos clínicos; Estudos experimentais, exceto *in vivo*) foram incluídos na amostra disponíveis nas bases de dados, com idioma inglês ou português, o assunto principal sendo a utilização de probióticos como tratamento para o câncer de mama e sem recorte temporal. Foram excluídas revisões, resumos de conferência, revisões de conferência, editoriais, erratas, notas e cartas ao editor e artigos que não tinham relação com o tema proposto, identificados na leitura do título ou resumo.

No processo de seleção dos artigos, foram seguidas as etapas: 1) Busca nas bases de dados de acordo com os critérios de seleção estabelecidos; 2) Extração dos artigos para o gerenciador de referências “Endnot Web” para exclusão das duplicatas; 3) Leitura do título e resumo dos artigos, a fim de verificar o objeto, objetivo e metodologia da pesquisa; 4) Exclusão dos artigos após leitura do título e resumo; 5) Leitura dos artigos selecionados na íntegra; 6) Exclusão dos artigos após leitura na íntegra por não contemplarem os critérios de inclusão. Esse

processo pode ser observado conforme a Figura 1. Não houve conflito de interesses na condução desta revisão, assim como não ocorreu nenhum tipo de financiamento para o estudo.

**Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos. Fortaleza, CE, 2021.**



Fonte: Autor (2021).

### 3 RESULTADOS

Inicialmente encontraram-se 557 publicações a partir de todas as bases utilizadas, sendo 196 pertencentes a Embase, 94 a Medline/Pubmed, 188 a Scopus, 79 a Web of Science, enquanto nenhum estudo foi encontrado na LILACS. Após o processo de seleção, foram incluídos cinco estudos para a presente revisão, sendo todos em língua inglesa.

Dentre os artigos incluídos e revisados, todos apresentaram semelhanças em suas metodologias, sendo todos estudos experimentais e com técnica de preparação de solução de sobrenadantes das cepas após centrifugação e posteriormente fazendo sua cultura. A solução de sobrenadante é uma solução clara obtida pela centrifugação em que se separa o sobrenadante da parte precipitada em um tubo (POZZOBON, 2017). Não houve achados em relação a estudos

de intervenção clínica em humanos, sendo ainda escassos quando tratam-se de probióticos e câncer de mama.

As cepas probióticas estudadas nesses artigos foram predominantemente de bactérias ácido lácticas, incluído os microorganismos: *Bifidobacterium Bifidum*, *Lactobacillus Crispatus*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Lactobacillus Brevis*, *Lactobacillus Plantarum* e *Pediococcus spp.* Os experimentos tiveram como foco modelos experimentais de células mamárias cancerígenas incubadas em laboratório, consistindo em analisar células de carcinoma mamário humano (MDA-MB-231 e MCF-7) e murino (4T1). A descrição de cada estudo, tipo de cepa e principais resultados estão presentes no Quadro 2.

**Quadro 2-** Descrição dos artigos incluídos na revisão. Fortaleza, CE, 2021

<b>Autor (ano)</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Cepas</b>	<b>Principais Resultados</b>
Azam <i>et al.</i> (2014)	Estudo Experimental	<i>Lactobacillus crispatus</i> e <i>Lactobacillus Acidophilus</i>	O modelo experimental em células MDA-MB-231 com duas espécies de lactobacilos resultou na inibição da proliferação celular (15%) através da citotoxicidade das cepas. Além disso, as cepas promoveram diminuição na expressão de biomarcadores tumorais importantes no câncer ( $p < 0,05$ ), exceto o AKAP4 em que não foi estatisticamente significativo.
Karmi <i>et al.</i> (2019)	Estudo Experimental	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	Os sobrenadantes que foram extraídos da cepa mostraram bons efeitos antiproliferativos contra a linhagem de células cancerígenas 4T1, quando comparado com o grupo controle. O efeito inibitório de crescimento celular tumoral apresentado é proporcional à dose de sobrenadante colocada na cultura ( $p < 0,05$ ).
Nasiri <i>et al.</i> (2020)	Estudo Experimental	<i>Lactobacillus Brevis</i>	As espécies de probióticos foram extraídas de iogurte, requeijão e Tarhana (sopa fermentada) apresentaram significativa redução da viabilidade celular de células MCF-7 conforme a concentração do sobrenadante aumentava ( $p < 0,05$ ; $p < 0,001$ ; $p < 0,0001$ ), aumentando significativamente o efeito citotóxico da cepa em células MCF-7. As células tratadas com o sobrenadante das cepas apresentaram aumento da expressão de BAX e diminuição da expressão de BCL-2 em comparação com células do grupo controle.
Sentürk, Ercan e Yalcin (2020)	Estudo Experimental	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Foram observados os metabólitos secundários (16 compostos) da cepa estudada, em que induziram alterações bioquímicas em células MCF-7, desintegrando após 48h, mostrando o papel citotóxico desses compostos. As bactérias desempenham papel antiproliferativo de células cancerígenas, além de diminuir expressões gênicas de BCL-2 e BUFFY, contribuindo para a apoptose da célula.
Jafari-Nasab <i>et al.</i> (2021)	Estudo Experimental	<i>Pediococcus spp.</i>	As cepas extraídas de produtos lácteos (leite, iogurte e queijo), além de apresentarem boa tolerância a níveis baixos de pH (4, 3 e 2), sais biliares, cloreto de sódio, as cepas mostraram alta capacidade citotóxica ( $p < 0,05$ ). Uma linhagem específica (M1), extraída do leite, se sobressaiu diante as outras, promovendo maior ( $> 85%$ ) diminuição da viabilidade de células cancerígenas MCF-7, aumentando a expressão de biomarcadores BAX (pró-apoptótico), em contrapartida, diminuiu a expressão de BCL-2 (anti-apoptótico).

**Fonte:** Autores (2021).

Diante dos experimentos, todos os autores buscaram avaliar a capacidade citotóxica e apoptótica de diferentes cepas probióticas. Nasiri *et al.* (2020) e Karmi *et al.* (2019) observaram que concentrações mais elevadas de sobrenadantes de *Lactobacillus Brevis* (4-60mg/ml.) e *Bifidobacterium bifidum* (10-80µL/mL) acarretam maior citotoxicidade em adenocarcinomas mamários humanos e murinos, respectivamente, inibindo a proliferação e crescimento celular tumoral. Bactérias ácido lácticas extraídas de produtos lácteos, como no estudo de Jafari-Nasab *et al.* (2021) com *Pediococcus spp*, além de promover efeito citotóxico das cepas em células MCF-7, uma linhagem específica extraída do leite (M1) promoveu destruição de mais de 85% ( $p < 0,05$ ) das células cancerígenas mamárias.

Dois estudos, além de analisar as capacidades citotóxicas das cepas, observaram a resistência das bactérias a níveis baixos de pH, bile e antibióticos. As cepas de *Pediococcus spp* apresentaram boa tolerância a pHs ácidos, mais de 70% das células probióticas suportaram até o pH mais baixo (pH 2), enquanto que mais de 50% resistiram a sais biliares (JAFARI-NASAB *et al.*, 2021). *Lactobacillus Brevis* obtiveram taxa de viabilidade probiótica em meio ácido (pH 2) variando entre 59,76 a 76,60%, dependendo da concentração do sobrenadante, e de 90,90 a 147,99% quando expostos a sais biliares, ou seja, as cepas conseguiram tolerar e multiplicar se (acima de 100%) em bile (NASIRI *et al.*, 2020). Ambos os estudos também avaliaram a resistência a antibioticoterapia, porém, os probióticos foram sensíveis aos antibióticos testados (estreptomicina, gentamicina, penicilina, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprina), exceto no estudo de Jafari-Nasab *et al.* (2021) em que os *Pediococcus spp* resistiram a Canamicina.

Estudos avaliaram biomarcadores envolvidos na regulação apoptótica de carcinomas mamários humanos. Azam *et al.* (2014) observaram diminuição de proteínas (Cancer/Testis Antigens - CTAs) envolvidas na progressão do câncer, acarretando redução significativa na expressão dessas proteínas, e efeito antiproliferativo em células MDA-MB-231 com *Lactobacillus crispatus* e *Lactobacillus Acidophilus*. Bactérias *Pediococcus spp* e *Lactobacillus Brevis* atuaram no aumento da expressão gênica de BAX (regulador pró-apoptótico) e redução na expressão de BCL-2 (regulador anti-apoptótico), promovendo apoptose da célula tumoral (JAFARI-NASAB *et al.*, 2021; NASIRI *et al.*, 2020). Ainda no estudo de Nasiri *et al.* (2020), *Lactobacillus Brevis* apresentaram efeito sinérgico aumentado com o fármaco tamoxifeno, evidenciado em uma redução significativa da viabilidade celular tumoral ( $p < 0,05$ ) e aumento de expressão gênica promotora de apoptose ( $p < 0,05$ ).

Compostos secundários oriundos de *Lactobacillus plantarum*, principalmente o metabólito 3-fenil-1,2,4-benzotriazina proporcionou capacidade citotóxica e pró-apoptótica significativa em células MCF-7, onde o composto resultou em menor expressão de genes BCL-

2 e BUFFY ( $p < 0,05$ ), biomarcadores anti-apoptóticos, sendo o composto um agente anti-câncer em potencial (SENTÜRK; ERCAN; YALCIN, 2020).

#### 4 DISCUSSÃO

Probióticos são microrganismos que desempenham papel importante na homeostase da microbiota intestinal e podem acarretar benefícios ao seu hospedeiro, dependendo da dose. As cepas probióticas investigadas nesta revisão, são bactérias ácido lácticas, que além de proporcionarem benefícios a nível gastrointestinal, são responsáveis na regulação do sistema imunológico, prevenção de diarreias e doenças infectocontagiosas, assim como nos efeitos sobre a prevenção e retardo na progressão de câncer (YU; LI, 2016; CALAÇA *et al.*, 2017).

A utilização de cepas probióticas no tratamento do câncer vem sendo estudado ao decorrer dos anos, no intuito de compreender os efeitos desses microrganismos na fisiopatologia da doença e quais implicações podem beneficiar um indivíduo (YU; LI, 2016). Neste sentido, os estudos pré-clínicos estão se expandindo, com objetivo de averiguar a eficácia de determinada substância ou composto antes de partir para estudos em humanos (ANVISA, 2013). Assim, justifica-se a escassez de estudos clínicos em humanos com o tratamento de cepas probióticas no câncer de mama, pois ainda estão em andamento estudos experimentais *in vitro*, por outro lado, existem alguns estudos quando se trata de prevenção da doença como KAGA *et al.* (2013); KASSAYOVÁ *et al.* (2016); MÉNDEZ UTZ *et al.* (2021) entre outros.

Os modelos experimentais nesta revisão apresentaram papel no combate à determinadas células em modelo *in vitro*, já costumeiramente utilizadas como marcadores para verificação da potencial ação de substâncias nesse controle. As ações incluem uma inibição da proliferação tumoral e assim progressão do câncer, conferindo efeito citotóxico dos sobrenadantes de probióticos, ou seja, as cepas ou metabólitos secundários conseguiram interromper o processo de carcinogênese do câncer de mama a nível celular (AZAM *et al.*, 2014; JAFARI-NASAB *et al.*, 2021; KARMI *et al.*, 2019; NASIRI *et al.*, 2020; SENTÜRK; ERCAN; YALCIN, 2020).

A citotoxicidade de probióticos é apresentada por outros autores, em outros tipos de células cancerígenas. As *Bifidobacterium adolescentis* inibiram o crescimento e reduziram a viabilidade celular em modelo de carcinoma colorretal (SW480, HT-29 e Caco-2) com diferentes concentrações de sobrenadantes da cepa (KIM *et al.*, 2008), ainda nesse modelo experimental, as bactérias conseguiram induzir a ativação de macrófagos e aumentar significativamente a produção de fatores que regulam a modulação imunológica (LEE *et al.*,

2008). Além da família de bifidobactérias, as cepas de *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus rhamnosus* promoveram efeito citotóxico e antiproliferativo em células tumorais de carcinoma colorretal (DLD-1) (RUSSO *et al.*, 2007) e gástrico (HGC-27) (ORLANDO *et al.*, 2012).

Ainda no contexto citotóxico, no estudo de Nasiri *et al.* (2020), a associação do medicamento tamoxifeno — utilizado no tratamento de câncer de mama dependente de estrogênio — com *Lactobacillus Brevis* resultou em um efeito sinérgico, conseguindo maiores efeitos citotóxicos, assim a associação dos probióticos como adjuvantes pode resultar em menores doses do medicamento e conseqüentemente menores efeitos colaterais da terapia. Na terapia nutricional adjuvante com probióticos, podemos citar a utilização de fontes alimentares contendo essas bactérias, já que as cepas *Pediococcus spp* e *Lactobacillus Brevis* estudadas pelos autores Jafari-Nasab *et al.* (2021) e Nasiri *et al.* (2020), respectivamente, mostram tolerância a processos fisiológicos do corpo humano, como pH ácido do estômago e sais biliares no intestino, fazendo com que elas cheguem intactas, multipliquem se na microbiota e desempenhem papéis benéficos no tratamento do câncer de mama.

O efeito na regulação epigenética de genes envolvidos com a morte celular programada, é um dos mais interessantes observados nos estudos, pois as cepas, assim como metabólitos secundários (3-fenil-1,2,4-benzotriazina) promovem o aumento da expressão gênica de biomarcadores que induzem a apoptose (BAX) e reduzem o que os que favorecem a proliferação tumoral (CTAs, BCL-2, BUFFY) nos modelos experimentais de carcinoma mamário humano (AZAM *et al.*, 2014; JAFARI-NASAB *et al.*, 2021; NASIRI *et al.*, 2020; SENTÜRK; ERCAN; YALCIN, 2020;). Alterações nas expressões gênicas destes biomarcadores foram observadas nos estudos de Orlando *et al.* (2012) e Russo *et al.* (2007) em outros tipos de câncer, proporcionando efeito pró-apoptótico nas células tumorais. Assim, implica-se a possibilidade de utilizar probióticos como terapia adjuvante no controle de proliferação de células cancerígenas, incluindo nas de câncer de mama.

## 5 CONCLUSÃO

As cepas probióticas analisadas nesta revisão desempenharam papel importante na regulação do câncer de mama em modelos experimentais, inibindo a proliferação celular e a viabilidade tumoral. Isso se deve a efeitos citotóxicos dos probióticos nas células cancerígenas. Além disso, as bactérias e seus compostos promovem regulação na expressão gênica de biomarcadores envolvidos na apoptose, conferindo aos probióticos efeito pró-apoptótico, contribuindo no controle de carcinomas mamários.

A utilização de probióticos pode vir a ser uma alternativa em tratamentos de câncer de mama, contribuindo como adjuvante terapêutico. Embora haja escassez de estudos clínicos em humanos com câncer de mama, os estudos pré-clínicos configuram-se como primeiro passo para a realização de estudos futuros seguros aos humanos.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia para a Condução de Estudos não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento de Medicamentos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília: ANVISA, 2013. Disponível em:

[https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/Guia\\_para\\_a\\_Conducao\\_de\\_Estudos\\_Nao\\_Clinicos\\_de\\_Toxicologia.pdf](https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/Guia_para_a_Conducao_de_Estudos_Nao_Clinicos_de_Toxicologia.pdf).

Acesso em: 29 nov. 2021.

ARAÚJO, W. C. O. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. **ConCI: Convergências em Ciência da Informação**, v. 3, n. 2, p. 100-134, 2020.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). **Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: The Systematic Review of Economic Evaluation Evidence**. Australia: The Joanna Briggs Institute, p. 1-40, 2014. Disponível em:

<https://nursing.lsuhsu.edu/JBI/docs/ReviewersManuals/Economic.pdf>. Acesso em: 19 set 2021.

AZAM, R. et al. Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus crispatus Culture Supernatants Downregulate Expression of Cancer-testis Genes in the MDA-MB-231 Cell Line. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 10, p. 4255-4259, 2014.

CALAÇA, P. R. A. et al. Podem as bactérias ácido lácticas probióticas apresentarem efeito antitumoral em modelo animal de câncer de cólon? Uma revisão da literatura. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 37, n. 6, p. 587-592, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 19 set. 2021.

JAFARI-NASAB, T. *et al.* Probiotic potential and anticancer properties of *Pediococcus* sp. isolated from traditional dairy products. **Biotechnology Reports**, v. 29, p. 1-10, 2021.

KAGA, C. et al. Lactobacillus casei Shirota enhances the preventive efficacy of soymilk in chemically induced breast cancer. **Cancer Science**, v. 104, n. 11, p. 1508–1514, 2013.

KARMI, P. *et al.* Evaluation of Cell Growth Inhibition of Bifidobacterium Bifidum Cell-free Supernatant Extract on 4T1 Tumor Cell Lineage. **Research in Molecular Medicine**, v. 7, n. 4, p. 1-6, 2019.

- KASSAYOVÁ, M. et al. Anticancer and immunomodulatory effects of lactobacillus plantarum ls/07, inulin and melatonin in NMU-induced rat model of breast cancer. **Anticancer Research**, v. 36, n. 6, p. 2719–2728, 2016.
- KHAN, A. A. *et al.* Gut microbiota and probiotics: Current status and their role in cancer therapeutics. **Drug Development Research**, v. 74, n. 6, p. 365-375, 2013.
- KIM, Y. et al. Inhibition of proliferation in colon cancer cell lines and harmful enzyme activity of colon bacteria by Bifidobacterium adolescentis SPM0212. **Archives of Pharmacal Research**. v. 31, n. 4, p. 468-473, 2008.
- LEE D. K. et al. Anti-proliferative effects of Bifidobacterium adolescentis SPM0212 extract on human colon cancer cell lines. **BMC Cancer**, v. 9, n. 310, p. 1-8, 2008.
- MÉNDEZ UTZ, V. E. et al. Milk fermented by Lactobacillus casei CRL431 administered as an immune adjuvant in models of breast cancer and metastasis under chemotherapy. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 1, p. 327–340, 2021.
- MENDOZA, L. Potential effect of probiotics in the treatment of breast cancer. **Oncology Reviews**, v. 13, n. 2, p. 134-138, 2019.
- NASIRI, Z. *et al.* Synergistic Cytotoxic and Apoptotic Effects of Local Probiotic Lactobacillus Brevis Isolated from Regional Dairy Products in Combination with Tamoxifen. **Nutrition and Cancer**, v. 73, n. 2, p. 290-299, 2020.
- NIEDERHUBER, J. E. *et al.* **Abeloff's Clinical Oncology**. [S.l.]: Elsevier, 2020.
- ORLANDO, A. et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed Lactobacillus paracasei IMPC2.1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines. **Nutrition and Cancer**, v. 64, n. 7, p. 1103-1111, 2012.
- POZZOBON, A. (Org.). **Biomedicina na prática: da teoria à bancada**. Lajeado: Editora da Univates, 2017.
- RANJBAR, S. *et al.* Emerging Roles of Probiotics in Prevention and Treatment of Breast Cancer: A Comprehensive Review of Their Therapeutic Potential. **Nutrition and Cancer**, v. 71, n. 1, p. 1-12, 2019.
- RUSSO, F. et al. Effects of Lactobacillus rhamnosus GG on the cell growth and polyamine metabolism in HGC-27 human gastric cancer cells. **Nutrition and Cancer**, v. 59, n. 1, p. 106-114, 2007.
- SENTÜRK, M.; ERCAN, F.; YALCIN, S. The secondary metabolites produced by Lactobacillus plantarum downregulate BCL-2 and BUFFY genes on breast cancer cell line and model organism Drosophila melanogaster: molecular docking approach. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 85, p. 33-45, 2020.
- SHAMROVA, D. P.; CUMMINGS, C. E. Participatory action research (PAR) with children and youth: An integrative review of methodology and PAR outcomes for participants, organizations, and communities. **Children and Youth Services Review**, v. 81, p. 400-412, 2017.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: Updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WILLEY, J. **Prescott's Microbiology**. 11. ed. Nova York: McGraw-Hill Education, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer Today**: [S.l.]: 2020. Disponível em: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0). Acesso em: 14 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cancer**. [S.l.]: 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em: 12 set. 2021.

YU, A. Q.; LI, L. The Potential Role of Probiotics in Cancer Prevention and Treatment. **Nutrition and Cancer**, v. 68, n. 4; p. 535-544, 2016.